

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIV

Capítulo 13

ENVOLVIMENTO DA VIA PPAR γ NAS LESÕES HEPÁTICAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ANDRÉ DOS SANTOS CARVALHO¹
JOSÉ DARLAN ALVES DA SILVA²
MATEUS CARDOSO DO AMARAL³
EVEN HERLANY PEREIRA ALVES⁴
AYANE ARAÚJO RODRIGUES⁵
STEFANY GUIMARÃES SOUSA⁶
ISAQUE LANND CARVALHO BEZERRA⁷
JESSYK MARIA LOPES NUNES⁸
EMERSON BRUNO CASTRO MESQUITA⁹
AMANDA NERES GOMES VIEIRA¹⁰
DIVA DE AGUIAR MAGALHÃES¹¹
ANDRÉ LUIZ DOS REIS BARBOSA¹²

1. Biólogo – Doutor em Biotecnologia pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba.
2. Discente – Doutorado em Biotecnologia, Universidade Federal do Delta Parnaíba.
3. Biólogo – Mestre em Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Piauí.
4. Docente – Departamento de Morfologia, Universidade Federal de Pelotas.
5. Docente – Departamento de Enfermagem da Faculdade Afya de Parnaíba.
6. Farmacêutica – Doutora em Biotecnologia-Renorbio pela Universidade Federal do Piauí.
7. Médico – Universidade Federal do Delta do Parnaíba.
8. Médica – Universidade Federal do Delta do Parnaíba.
9. Discente – Doutorado em Biotecnologia, Universidade Federal do Delta do Parnaíba.
10. Enfermeira – Especialista em Urgência e Emergência.
11. Fisioterapeuta – Doutora em Biotecnologia-Renorbio pela Universidade Federal do Piauí.
12. Docente – Departamento de Farmacologia, Universidade Federal do Delta do Parnaíba.

Palavras-chave: Fígado; Estresse Oxidativo; Dano Hepático.

INTRODUÇÃO

O fígado é um órgão importante no metabolismo e equilíbrio funcional. Uma lesão ao tecido pode comprometer a sua homeostase. Os radicais livres são o principal agente causador de danos celulares como a peroxidação lipídica, alterações no material genético celular, o que resulta em alteração do funcionamento do órgão (CHO *et al.*, 2011). Durante a lesão e infecção local, várias células estão envolvidas no início da resposta imune, dentre elas, as células de kupffer residentes, monócitos e macrófagos que iniciam a fagocitose das substâncias patogênicas (LIASKOU *et al.*, 2012).

O sistema imune inato responde à invasão de patógenos através do reconhecimento de moléculas microbianas, conhecidas como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), sendo estes identificados através do reconhecimento de padrões de receptores (PRRs), contudo, a resposta imune inata a inflamação também acontece na ausência de infecção (TRIANTA-FYLLOU *et al.*, 2018). Este estado é denominado de inflamação estéril, que é desencadeada pela liberação de padrões moleculares associados a danos (DAMPs) durante a lesão tecidual. Esses sinais também podem ser reconhecidos como alarminas, que ativam o sistema imune através da liberação de produtos, como proteína B1 de alta mobilidade (HMGB1) e IL-33, sendo estas alarminas clássicas liberadas por hepatócitos lesionados (HAYMANN & TACKE, 2016; TRIANTAFYLLOU *et al.*, 2018).

Além desses mediadores, uma série de mensageiros químicos são liberados pelas células de Kupffer, monócitos e macrófagos para o início da resposta imune, dentre eles: fator de necrose tumoral alfa (TNF α), interleucina 1 (IL)-1, IL-6, fatores de crescimento, como fator de crescimento de hepatócitos, fator de crescimento epidérmico, além de populações de células imunes

residentes no fígado (LIASKOU *et al.*, 2012; ROBINSON *et al.*, 2016; MALNICK *et al.*, 2021). A IL-6 é uma interleucina importante na regeneração hepática, além do TNF α , porém este requer a expressão de óxido nítrico sintase induzível, que bloqueia o efeito pró-apoptótico da sinalização por TNF α , onde a complexidade dessa cascata de sinalização química é essencial para regular a homeostase no fígado (ROBINSON *et al.*, 2016).

Diversas patologias estão envolvidas no processo inflamatório no fígado, sejam elas causadas por danos ou induzidas por fármacos. Dentre elas, pode-se citar doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), esteatohepatite não alcoólica (SUMIDA & YONEDA, 2018; CORTES *et al.*, 2020), intoxicação pelo uso de eritromicina, acetaminofeno (paracetamol), antibióticos e anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES), como diclofenaco. No caso da toxicidade causada por fármacos, é classificada em dois tipos, com base no mecanismo de ação da substância química: intrínseco e idiossincrático (ANDRADE *et al.*, 2019). O tipo intrínseco é previsível, dose dependente, com período de latência curto e consistente, patologia hepática distinta, alta incidência em humanos e reprodutibilidade experimental. O tipo idiossincrático é imprevisível, independente da dose, com período de latência longo e variável, patologia hepática variável, baixa incidência em humanos, sem reprodutibilidade experimental. Além disso, o tipo idiossincrático pode ser classificado como metabólico (duração de uma semana a vários meses e ausência de hipersensibilidade) ou imunológico (poucas semanas de duração e hipersensibilidade) (TESCHKE *et al.*, 2017).

Segundo a literatura, algumas vias endógenas estão envolvidas no controle do processo inflamatório no fígado, como a via de sinalização da autofagia de células estreladas (ZHANG *et al.*, 2020), a via da iNOS (CHAMBERS *et*

al., 2019) e as vias intracelulares de (mTOR), como a via do fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)/ proteína quinase (AKT), a via da proteína quinase ativada por monofosfato adenosina (AMPK), proteína quinase extracelular ativada por mitogênio (MEK)/ quinase regulada por sinalização extracelular bem como, a participação da vias de sinalização do fator nuclear derivado de eritroide (ERK), via dos receptores *toll-like*, TLR-4, IL-6, TNF α e COX-II (WANG *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2020; PEREIRA *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2021; HASSAN & SHAL-KAMI, 2021).

Durante um processo inflamatório, os mecanismos de defesa são mediados por vias e receptores como uma forma de proteção tecidual. Alguns receptores em determinadas vias possuem efeitos pró-inflamatórios, porém, outros são de caráter anti-inflamatório. Dentre os receptores conhecidos por apresentar um importante papel inibitório no processo inflamatório, há os receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR), com função no controle da expressão de genes envolvidos no metabolismo da glicose e lipídios (ROM, 2018; ZÚÑIGA *et al.*, 2011). Os PPARs constituem um grupo de três receptores nucleares PPAR- α , PPAR- β/δ e PPAR γ (WAGNER & WAGNER, 2010). Alterações nos genes que codificam esses receptores estão envolvidos em variedade de doenças, como diabetes tipo 2, dislipidemia, obesidade, síndromes metabólicas, inflamação e câncer (YOUSEFNIA *et al.*, 2018).

Os resultados de Luo *et al.* (2017) e Ding *et al.* (2021) demonstraram que a modulação da via PPAR- γ tem o potencial de equilibrar a polarização de macrófagos M1/M2/ célula de kupffer induzida por lipídios, o que leva à prevenção do surgimento da DHGNA, bem como à diminuição da resposta pró-inflamatória local, demonstrando a capacidade de reduzir a lesão hepática causada por isquemia/reperfusão.

PPAR γ também é capaz de atuar preservando a função mitocondrial e reduzindo o estresse oxidativo (DE NUCCIO *et al.*, 2020). Além disso, a ativação de PPAR γ foi capaz de prevenir a perda neuronal causada por ferroptose através de ação sinérgica com Nrf2 (DUAN *et al.*, 2022). A modulação de PPAR γ pela inibição de proteína do 1 grupo de alta mobilidade e anfoterina HMGB1/TLR4 e NF-kB melhora a hepatotoxicidade causada por paracetamol (KAMEL *et al.*, 2022).

O objetivo deste estudo foi entender e discutir a participação da via PPAR γ em modelos de lesões hepáticas através de uma revisão da literatura.

MÉTODO

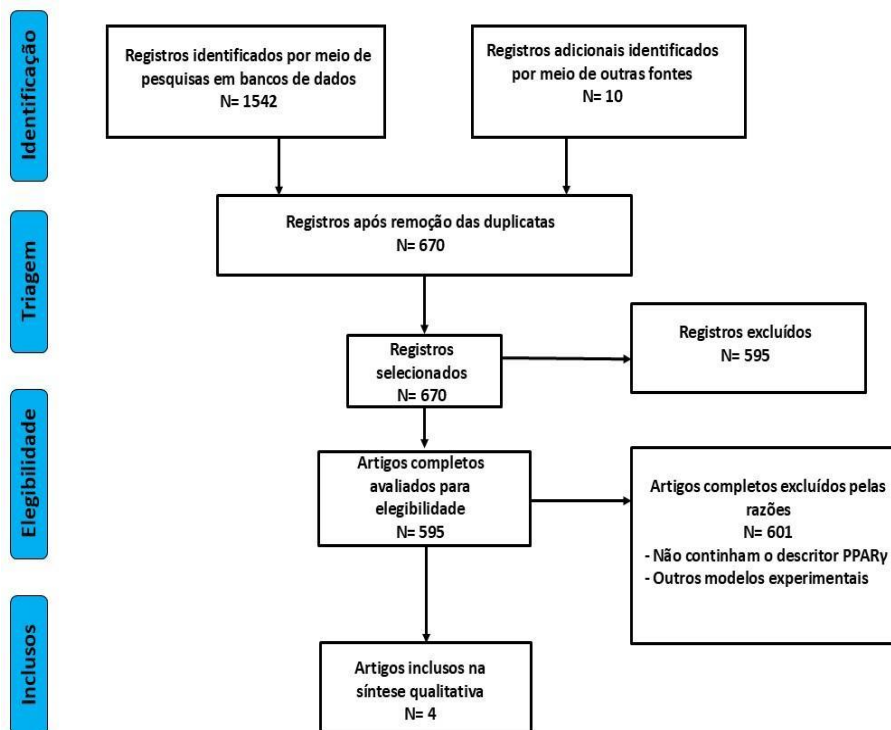
Trata-se de uma revisão de literatura de acordo com o protocolo de Koche (2011), com a finalidade de levantar o estado da arte sobre a temática proposta nesta revisão. A busca foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, Scopus, *Web of Science* e SciELO. O recorte temporal incluiu trabalhos publicados nos últimos 5 anos (2020-2025), visando descrever e entender a participação via PPAR γ nas lesões hepáticas. Para a busca dos trabalhos, utilizou-se a combinação dos seguintes descritores: *PPAR gamma*, *hepatotoxicity*, *hepatic damage*, *antiinflammatory* e *pathway* combinados pelos operadores booleanos AND ou OR entre os descritores. Dois investigadores, de forma independente, analisaram todos os títulos e resumos dos artigos. Foram selecionados somente artigos publicados em língua inglesa.

A seleção dos artigos ocorreu de acordo com o proposto por Mohan *et al.* (2019), com as seguintes etapas de busca e seleção dos achados: identificação, triagem, elegibilidade e inclusão. Artigos disponíveis na íntegra que abordaram a modulação da via PPAR γ na redução

de parâmetros de lesão nas lesões hepáticas foram incluídos nesta revisão. Foram excluídos da revisão artigos que não continham dados suficientes, que não abordavam a via ou receptores PPAR γ na lesão hepática ou que abordavam

o envolvimento da via PPAR γ em outros modelos experimentais e revisões de literatura. As etapas de busca, identificação e seleção dos artigos que compõem a revisão constam na **Figura 13.1**.

Figura 13.1 Processo de seleção de artigos para revisão: diagrama PRISMA



RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca nas bases de dados resultou em 1542 artigos nas quatro bases de dados utilizadas, após aplicados os critérios de inclusão e exclusão utilizando o formulário de busca PRISMA. Também foi utilizado o RAYYAN REVIEWS para seleção de artigos de revisão. Ao final do processo de análise de títulos, resumos e busca de termos específicos relacionados ao tema, obteve-se o total de quatro artigos para compor a revisão sistemática (**Quadro 13.1**).

Os estudos incluídos nesta revisão, publicados a partir de 2020, demonstram de forma consistente uma associação significativa entre a modulação da via PPAR- γ e a redução de parâmetros inflamatórios e oxidativos em diferentes

modelos de lesão hepática. A ativação desse receptor esteve relacionada à diminuição de citocinas pró-inflamatórias fundamentais para a iniciação e progressão do processo inflamatório, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, bem como à melhora de escores histopatológicos, incluindo necrose, infiltrado inflamatório e degeneração hepatocelular.

Evidências recentes indicam que a ativação de PPAR- γ exerce efeitos anti-inflamatórios por meio da inibição de vias pró-inflamatórias clássicas, especialmente NF- κ B, além de modular positivamente mecanismos antioxidantes mediados pela via Nrf-2. Abdelhamid *et al.* (2021) demonstraram que fármacos como empagliflozina e telmisartana atenuam a lesão he-

pática induzida por etanol, promovendo redução significativa de ALT, AST e fosfatase alcalina, concomitante à diminuição de MDA e óxido nítrico e ao aumento das atividades de SOD e glutatona. Esses efeitos foram atribuídos à

ativação integrada das vias PPAR- γ /Nrf-2 e à supressão da sinalização do NF- κ B, culminando na redução da expressão de IL-6, IL-1 β e TNF- α .

Quadro 13.1 Síntese dos protocolos experimentais e principais resultados dos achados incluídos na revisão

Estudo	Modelo/lesão	Via/sinergismo	Resultados
LEFERE <i>et al.</i> (2020)	Esteatohepatite	PPAR- α / γ	Neutralização da inflamação e progressão do dano hepático pela modulação da ativação de macrófagos.
ABDELHAMID <i>et al.</i> (2020)	Lesão hepática induzida por etanol	NF- κ B/Nrf-2/PPAR- γ	Diminuição das enzimas hepáticas ALT e AST, diminuição dos níveis de MDA, óxido nítrico aumentou GSH e inibiu as citocinas pró-inflamatórias: TNF- α , IL-1 β e IL-6.
ABDELHAMID <i>et al.</i> (2021)	Lesão hepática induzida por etanol	PPAR- γ / Nrf-2	Diminuição do estresse oxidativo e de citocinas pró-inflamatórias: TNF- α , IL-1 β e IL-6 através da regulação positiva de NF- κ B.
WU <i>et al.</i> (2021)	Fibrose hepática	PPAR- γ /Nrf-2	Diminuição do estresse oxidativo e melhora na ativação de células hepáticas estreladas pela modulação das vias caspase/ PARP Nrf-2/ HO1 e PPAR- γ .

Além dos fármacos sintéticos, compostos naturais também se destacam como moduladores da via PPAR- γ . Wu *et al.* (2021) demonstraram que o extrato de framboesa vermelha reduziu o estresse oxidativo hepático, inibiu a carbonilação proteica e modulou positivamente as vias Nrf-2/HO-1 e PPAR- γ , além de interferir em marcadores de fibrogênese, como α -SMA. De forma semelhante, Lefere *et al.* (2020) evidenciaram que o agonista pan-PPAR lanifibranor promoveu melhora global dos parâmetros metabólicos, inflamatórios e histológicos em modelos experimentais de DHGNA, reforçando o papel central dos PPARs na homeostase hepática.

Apesar de o aumento da expressão de PPAR- γ estar classicamente associado ao acú-

mulo lipídico hepático, estudos recentes indicam que a ativação farmacológica controlada desse receptor pode, paradoxalmente, reduzir a progressão da DHGNA ao modular vias inflamatórias e oxidativas. Essa dualidade funcional sugere que os efeitos de PPAR- γ dependem do contexto fisiopatológico e do tipo de agonista utilizado.

De maneira integrada, os achados desta revisão reforçam que a via PPAR- γ atua como um elo entre metabolismo lipídico, inflamação e estresse oxidativo no fígado, exercendo efeitos hepatoprotetores relevantes por meio da supressão de citocinas pró-inflamatórias, redução do dano oxidativo e melhora de marcadores bioquímicos e histológicos da lesão hepática.

que PPAR- γ naturalmente culmina no armazenamento de lipídios no interior dos hepatócitos, porém, a administração de agonistas específicos para esta via, como, por exemplo, a rosiglitazona, favorece a diminuição da progressão DHGNA.

CONCLUSÃO

Os achados desta revisão sugerem um forte envolvimento da via PPAR- γ na modulação do processo inflamatório no fígado. Constatou-se

A liberação de muitas citocinas é reduzida com a modulação desta via. Dentre elas, destacam-se TNF- α , IL-1 β e IL-6. Em modelos de lesão hepática, sugere-se uma sinalização de sinergismo entre Nrf-2/PPAR- γ , o que reduz o estresse oxidativo e consequentemente diminui parâmetros de lesão no dano hepático.

Na maioria dos trabalhos analisados, foi demonstrada redução nos níveis de enzimas hepáticas que se encontram aumentadas em quadros de hepatotoxicidade, como ALT e AST, redução nos níveis de MDA e aumento das respostas antioxidantes com níveis elevados do

GSH, estando relacionadas com a modulação direta de PPAR- γ por meio de agonistas ou uso de compostos com atividade em PPAR- γ .

De acordo com nossos resultados, sugerimos a realização de novas pesquisas que esclareçam os mecanismos envolvidos com a sinalização de PPAR- γ nas lesões hepáticas, a fim de compreender o envolvimento de vias sinérgicas a PPAR- γ para que, assim, possam ser desenvolvidas novas terapias direcionadas para o tratamento de distúrbios no fígado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, R.J. *et al.* Drug-induced liver injury. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 5, p. 58, 2019. doi: 10.1038/s41572-019-0105-0.
- CHEN, X. *et al.* Hesperetin derivative-14 alleviates inflammation by activating PPAR- γ in mice with CCl₄-induced acute liver injury and LPS-treated RAW264.7 cells. *Toxicology Letters*, v. 274, p. 51, 2017. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.04.008.
- CHO, B.O. *et al.* Blackberry extract attenuates oxidative stress through up-regulation of Nrf2-dependent antioxidant enzymes in carbon tetrachloride-treated rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 59, p. 11442, 2011. doi: 10.1021/jf2021804.
- CYR, A. *et al.* Endotoxin engages mitochondrial quality control via an iNOS-reactive oxygen species signaling pathway in hepatocytes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2019, p. 4745067, 2019. doi: 10.1155/2019/4745067.
- DE NUCCIO, C. *et al.* NRF2 and PPAR- γ pathways in oligodendrocyte progenitors: focus on ROS protection, mitochondrial biogenesis and promotion of cell differentiation. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, p. 7216, 2020. doi: 10.3390/ijms21197216.
- DING, W. *et al.* Acidic microenvironment aggravates the severity of hepatic ischemia/reperfusion injury by modulating M1-polarization through regulating PPAR- γ signal. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 697362, 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.697362.
- GARCIA-CORTES, M. *et al.* Drug induced liver injury: an update. *Archives of Toxicology*, v. 94, p. 3381, 2020. doi: 10.1007/s00204-020-02885-1.
- HASSAN, M.I. *et al.* Role of TLR-4/IL-6/TNF- α , COX-II and eNOS/iNOS pathways in the impact of carvedilol against hepatic ischemia reperfusion injury. *Human and Experimental Toxicology*, v. 40, p. 1362, 2021. doi: 10.1177/0960327121999442.
- HEYMANN, F. & TACKE, F. Immunology in the liver from homeostasis to disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 13, p. 88, 2016. doi: 10.1038/nrgastro.2015.200.
- LIASKOU, E. *et al.* Innate immune cells in liver inflammation. *Mediators of Inflammation*, v. 2012, p. 949157, 2012. doi: 10.1155/2012/949157.
- LIU, B. *et al.* Scoparone improves hepatic inflammation and autophagy in mice with nonalcoholic steatohepatitis by regulating the ROS/P38/Nrf2 axis and PI3K/AKT/mTOR pathway in macrophages. *Biomedicine & Pharmacotherapy* v. 125, p. 109895, 2020. doi: 10.1016/j.biopha.2020.109895.
- LUO, W. *et al.* Effect of modulation of PPAR- γ activity on Kupffer cells M1/M2 polarization in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Scientific Reports*, v. 7, p. 44612, 2017. doi: 10.1038/srep44612.
- MOHAMED, K. *et al.* Diacerein ameliorates acetaminophen hepatotoxicity in rats via inhibiting HMGB1/TLR4/NF- κ B and upregulating PPAR- γ signal. *Molecular Biology Reports*, v. 49, p. 5863, 2022.
- PARTHASARATHY, M. & EVAN PRINCE, S. The potential effect of phytochemicals and herbal plant remedies for treating drug-induced hepatotoxicity: a review. *Molecular Biology Reports*, v. 48, p. 4767, 2021. doi: 10.1007/s11033-021-06444-4.
- PEREIRA, C.M.C. *et al.* Phosphatidylinositol 3-kinase gamma participates in nimesulide-induced hepatic damage. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 73, p. 496, 2021. doi: 10.1093/jpp/rgaa049.
- ROBINSON, M.W. *et al.* Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cellular & Molecular Immunology*, v. 13, p. 267, 2016. doi: 10.1038/cmi.2016.3.
- ROM, O. *et al.* Inflammatory signaling and metabolic regulation by nitro-fatty acids. *Nitric Oxide*, 2018. doi: 10.1016/j.niox.2018.03.017.
- SUMIDA, Y. & YONEDA, M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *Journal of Gastroenterology*, v. 53, p. 362, 2018. doi: 10.1007/s00535-017-1415-1.
- TESCHKE, R. *et al.* Drug induced liver injury: can biomarkers assist RUCAM in causality assessment? *International Journal of Molecular Sciences*, v. 18, p. 803, 2017. doi: 10.3390/ijms18040803.
- TRIANATAYLLOU, E. *et al.* Hayma. *Frontiers in Immunology*, v. 9, p. 2948, 2018.
- WAGNER, K.D. & WAGNER, N. Peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta (PPAR β/δ) acts as regulator of metabolism linked to multiple cellular functions. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 125, p. 423, 2010. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.12.001.

WANG, H. *et al.* The upstream pathway of mTOR-mediated autophagy in liver diseases. *Cells*, v. 8, p. 1597, 2019. doi: 10.3390/cells8121597.

WANG, X. *et al.* Hepatic oxidative damage and Nrf2 pathway protein changes in rats following long-term manganese exposure. *Toxicology & Industrial Health*, v. 37, p. 251, 2021. doi: 10.1177/0748233721993311.

YOUSEFNIA, S. *et al.* The influence of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) ligands on cancer cell tumorigenicity. *Gene*, v. 649, p. 14, 2018. doi: 10.1016/j.gene.2018.01.018.

ZHANG, Z. *et al.* RNA-binding protein ZFP36/TTP protects against ferroptosis by regulating autophagy signaling pathway in hepatic stellate cells. *Autophagy*, v. 16, p. 1482, 2020. doi: 10.1080/15548627.2019.1687985.

ZÚÑIGA, J. *et al.* N-3 PUFA supplementation triggers PPAR-alfa activation and PPAR-alfa/NF-kB. *PLoS One*, v. 6, e28502, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0028502.